

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 159 号 氏名 櫻井 健太郎

論文審査担当者 主査 大井 章史

副査 中尾 眞二

谷口 巧

### 学位請求論文

題 名 Role for Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Platelet Aggregation in Early Sepsis-induced Hepatic Dysfunction

掲載雑誌名 *in vivo* 第 6 巻第 31 号 1051 頁～1058 頁 2017 年 11-12 月掲載

敗血症は、細菌などの感染によって惹起される全身性炎症反応症候群の状態であり、重症敗血症では播種性血管内凝固症候群に進展し、微小循環障害から肝障害を代表とする臓器障害を誘発するとされるが、そのメカニズムは未だ十分に解明されていない。近年、敗血症時に生じる生体反応として Neutrophil Extracellular Traps (NETs) という概念が注目されている。NETs の主な成分は DNA, myeloperoxidase (MPO)、nuclear protein high mobility group box 1 及びヒストンであり、病原体を補足・処理する自然免疫の重要な機構である一方、過度な放出による血管内皮細胞傷害が問題視されている。本研究では敗血症から肝の臓器障害に至る過程における NETs と DAMPs の関与を解明することを目的に、敗血症マウスモデルを作成した。

敗血症マウスモデルの作成は、Lipopolysaccharide (LPS) を腹腔内に投与し、0, 6, 12 および 24 時間後に屠殺後、血液および肝を採取し、血液学的および病理組織学的に解析した

血液学的評価の結果、LPS 投与 6 時間後には末梢血中の白血球の一過性の急激な減少と血中 MPO 量の 12 時間をピークとする上昇を認め、neutrophils の血管外への滲出と脱顆粒が誘導されていることが確認された。一方、血小板数は LPS 投与直後から 24 時間後まで経時的に漸減が認められ、血管内および血管外での血小板の凝集が考えられた。血中トランスアミナーゼおよびビリルビン値は、24 時間後に急激に上昇しており、肝臓器障害が惹起されていることが示唆された。肝の組織学的評価では、12 時間後に、類洞内皮の損傷あるいは剥離・脱落がはじまり、24 時間後に P セレクチン染色で類洞外の Disse 腔に陽性像が認められ、血管外血小板の存在が確認され、同時に肝細胞にうっ血がみられた

以上より、腹腔内感染症による敗血症モデルにて、肝での NETs 誘導、類洞内皮細胞の傷害・剥離・脱落、血管外血小板の存在が確認され、臓器障害に至る過程が明らかとなった。本研究は敗血症による臓器障害のメカニズムを解明した貴重な研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。